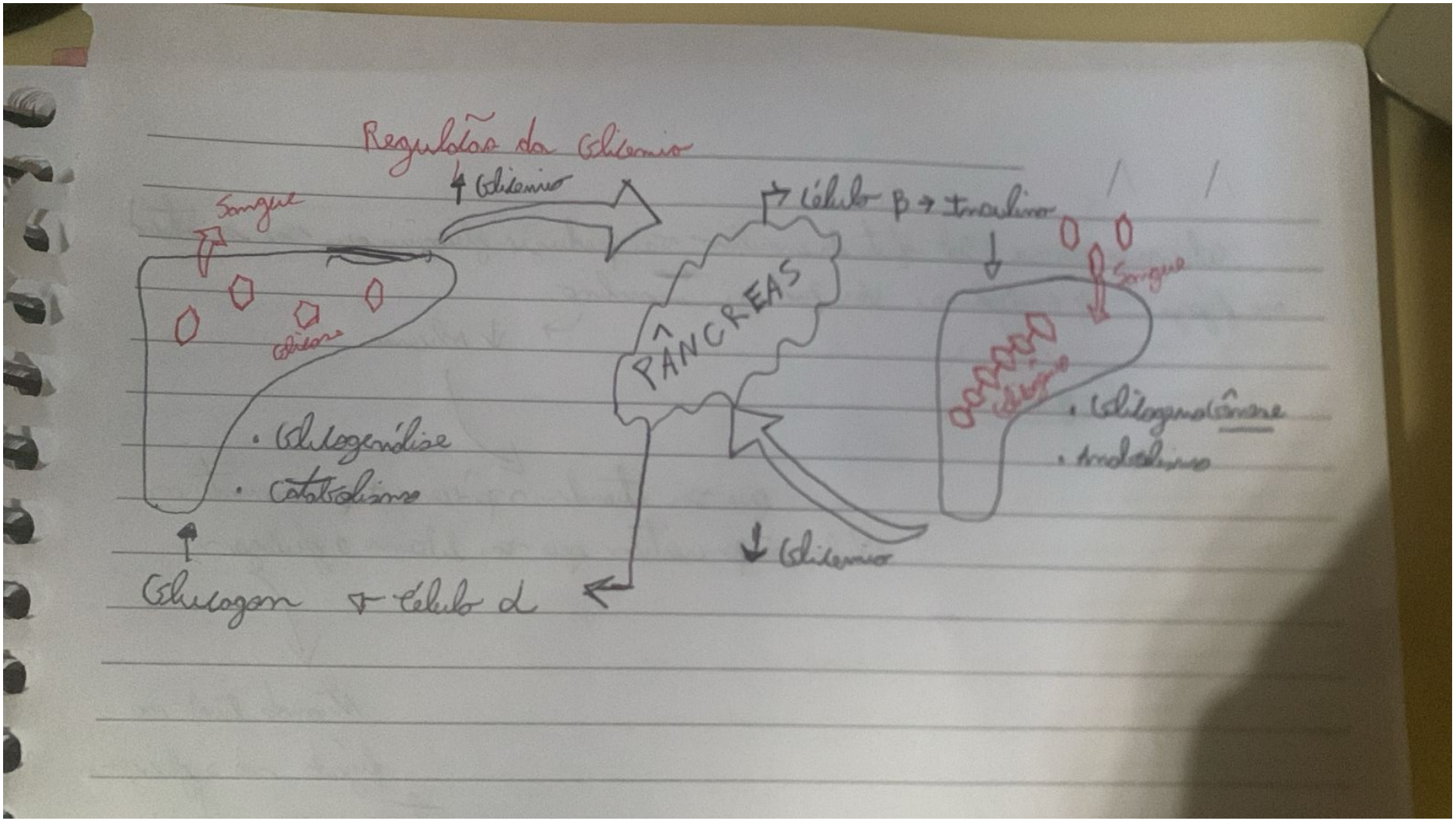
2. Tutorial metabolismo

1. ABORDAR A REGULAÇÃO DA GLICEMIA: GLICOSE E INSULINA

A glicemia é regulada por dois hormônios: a insulina e o glucagon, que agem contrariamente. A insulina é responsável pela entrada da glicose nas células, retirando-a da circulação sanguínea, sendo responsável, portanto, pela diminuição desse açúcar no sangue. Já o hormônio glucagon estimula o metabolismo do glicogênio, que é a reserva de glicose que temos no fígado e nos músculos. Sendo assim, o glucagon age aumentando a concentração da glicose na corrente sanguínea. Resumindo: a insulina é o hormônio responsável pela diminuição da glicemia, e o glucagon, por seu aumento.

O Pâncreas que é uma glândula mista, vai ter duas regiões: uma endócrina e uma exócrina. Região exócrina= formada por células especializadas na produção de enzimas digestivas conhecidas como ácidos pancreáticos. **Região endócrina**= formada pelas **ilhotas pancreáticas**, nessas ilhotas vai ter as **células alfa, beta e gama.**


Regulação da Glicemia
Glicemia
Célula β → Insulina
Sangue
Glicose
PÂNCREAS
Sangue
Glicose
• Glicogenólise
• Catabolismo
• Glicogenogênese
• Anabolismo
Glicemia
Glucagon
Célula α

Quando a **glicemia aumenta vai estimular o pâncreas** mais precisamente as **células beta pancreáticas,** que vão liberar o hormônio **insulina**.

A **insulina** é um hormônio que vai se ligar ao seu receptor, e essa ligação entre a **insulina e receptor** vai permitir a **entrada de glicose nas células**. Dessa forma, afirmamos que **a insulina é antiglicemiante**, ou seja, ela age de forma que evita o aumento da glicemia, na verdade, ela **diminui a glicemia** aumentando a **captura de glicose pela sua célula**, ou seja, ela vai se ligar ao receptor, essa proteína que permite a **entrada de glicose por difusão facilitada** fazendo com que a glicose vá do sangue para sua célula.

A **insulina** no **fígado** ao permitir a captura de glicose pelas células hepáticas, ela vai ativar um gene que produz uma enzina, cujo o nome **é glicogenosintase**. A partir do momento em que **essa glicogenosintasse** é produzida ela vai pegar as **unidades** de **glicose** que **foram capturas no sangue** e vão **unir essas unidades de glicose**, polimerizar essas unidades de glicose e **formar o glicogênio**. Que seria a **gliconenogênese**, ou seja, sob efeito da **insulina sera produzido glicogênio** que sera **estocado no fígado**. Nesse contexto, a **insulina** tem efeito de **anabolismo** por **estimular a síntese de glicogênio e é ele que vai armazenar o acuçar para que possamos utilizar para uma futura finalidade. O efeito disso tudo é a diminuição da glicemia,** que vai estimular o pâncreas mais precisamente as **células alfa pancreáticas** que vai atuar liberando o **glucagon** que vai atuar no **fígado** sob o glicogênio que estava armazenado (o que era reserva de acuçar), **quebrando esse glicogênio (glicogenólise)** e vai **liberar a glicose no seu sangue aumentando a glicemia.**

Hiperglicemia:

Nessas condições, você vai anabolizar (anabolizar= armazenar) para sintetizar glicogênio sob efeito da insulina para poder diminuir a glicemia.

Hipoglicemia:

Nessas condições, você cataboliza (catabolizar= quebrar) glicogênio e libera glicose com a ação do glucagon para poder aumentar a glicemia.

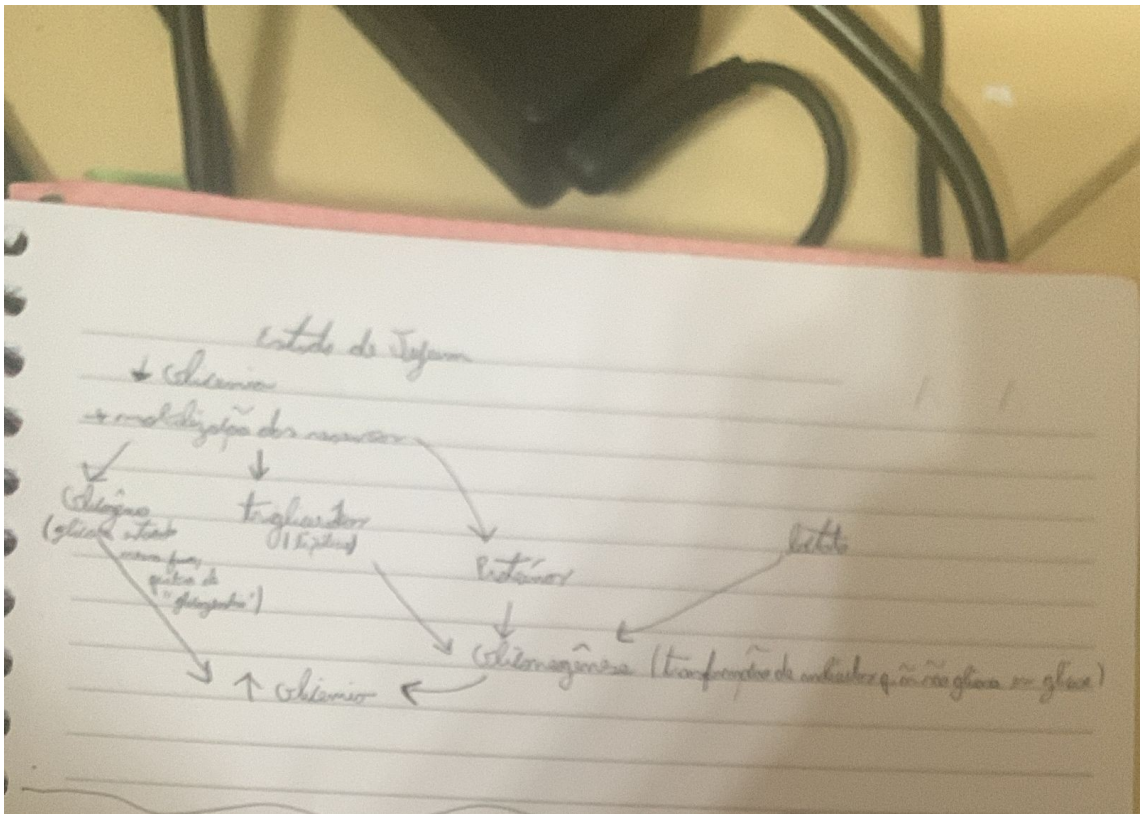
RESUMINHO:

Aumentou a glicemia estimula a liberação de insulina, aumenta captura de glicose, forma glicogênio, diminui a glicemia.

Diminui a glicemia, estimula o pâncreas, libera o glucagon, quebra o glicogênio, aumenta a glicemia (aumenta a concentração de açúcar no sangue).

Assim, você vai conseguir a homeostase na glicemia.

METABOLISMO GLICEMICO NO JEJUM:

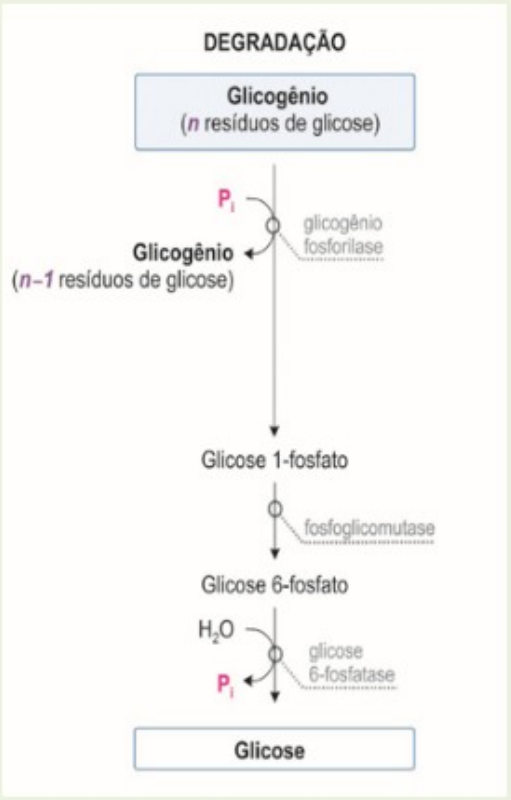


GLICOGENOLISE: “Quebra” do glicogênio

Gicogenólise

- Processo de degradação do glicogênio, ou seja, no desligamento das ligações glicosídicas entre moléculas de glicose, gerando compostos que não precisam ser necessariamente a glicose livre.
- Isto acontece em momentos que o corpo carece por energia (geralmente no jejum).
- Exemplo: Atividade física - Primeiros estoques de glicogênio muscular são logo recrutados.

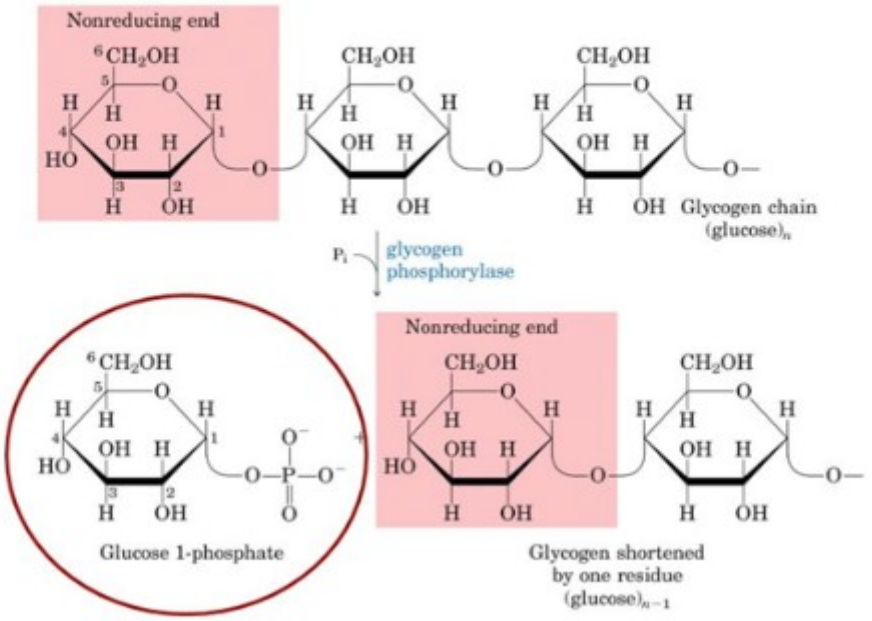
Obs.: Após diminuição destes estoques, começa a entrar elementos de outros compostos advindos de estoque de lipídios e posteriormente aminoácidos.



A primeira enzima a agir é a glicogênio-fosforilase, adicionando a molécula de fosfato inorgânico.

Após, ocorre ação da enzima fosfoglicomutase, colocando o fosfato do C1 no C6 da glicose gerando a glicose-6-fosfato, o qual sofrerá ação da glicose-6-fosfatase, presente em diversos tecidos, menos no músculo, liberando então a glicose livre que entrará na glicólise, para gerar ATP.

GLICOGENÓLISE

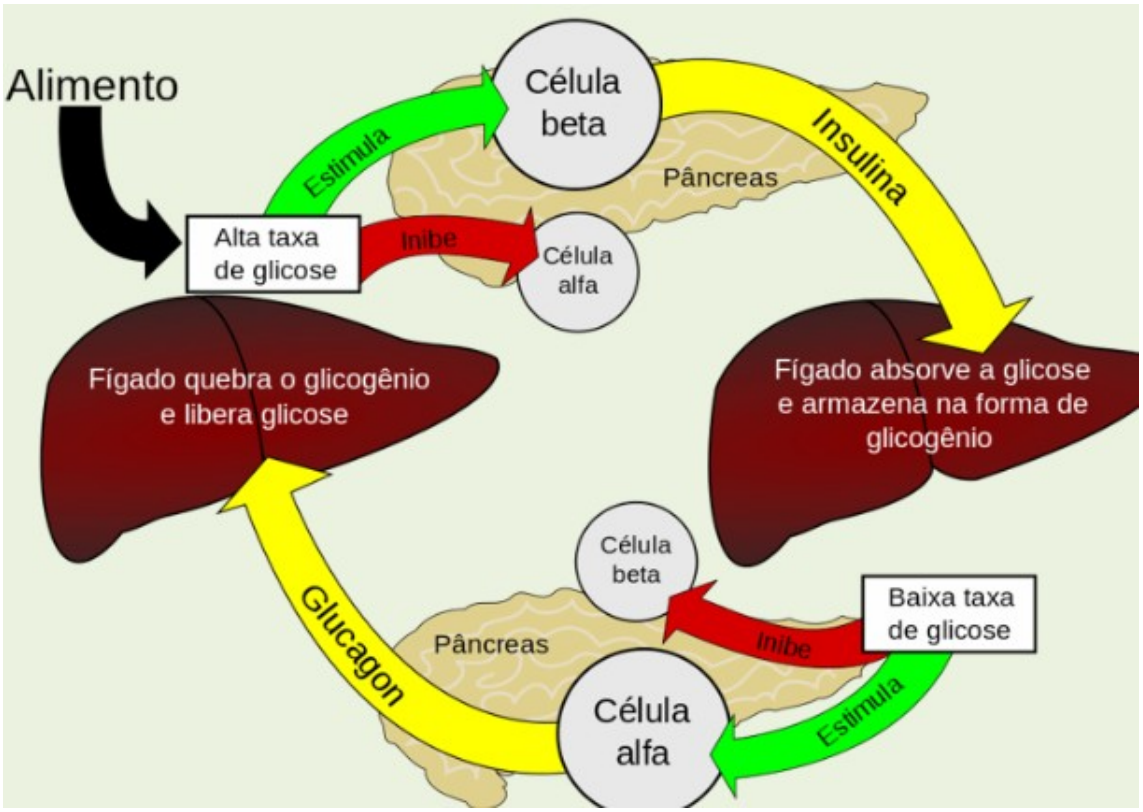


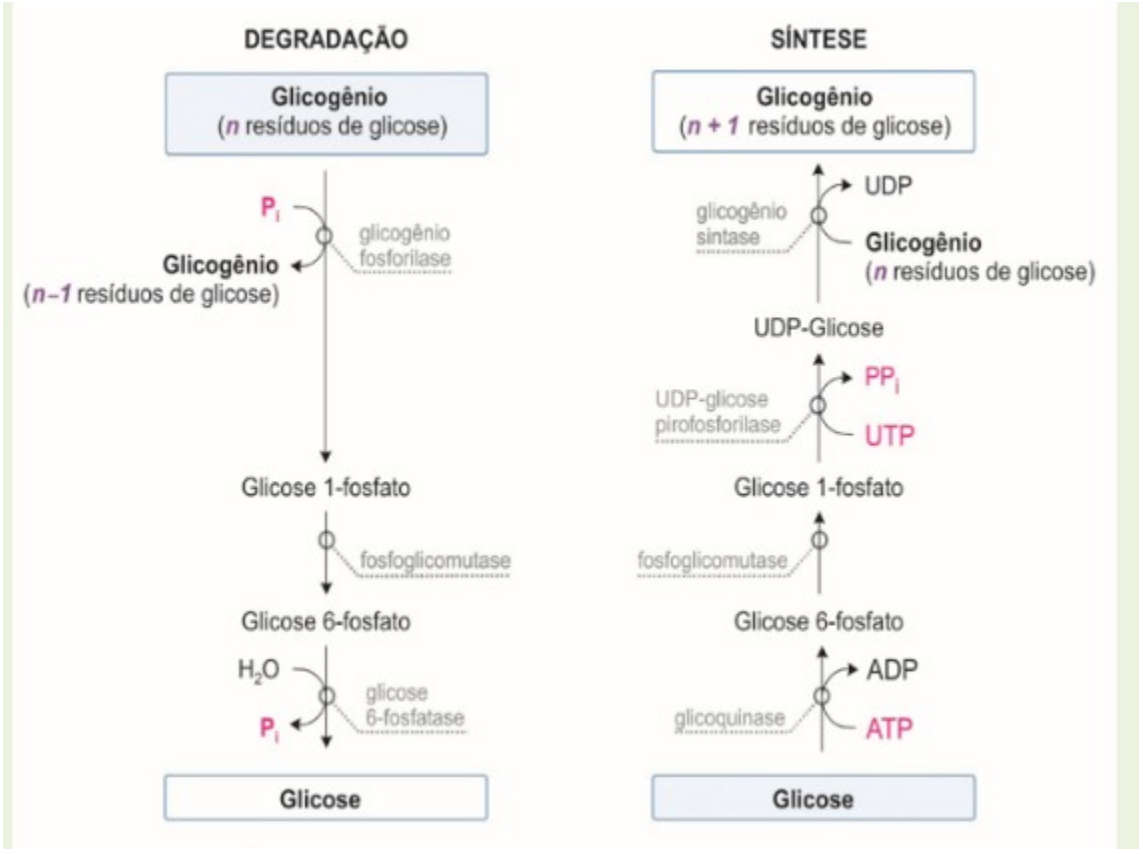
Hormônio sinalizador: Glucagon

- **É um hormônio polipeptídeo produzido no pâncreas e nas células do trato gastrointestinal.**
- **O seu papel mais conhecido é aumentar a glicemia contrapondo-se aos efeitos da insulina.**
- **O glucagon atua na conversão de ATP na glicogenólise, com imediata produção e liberação de glicose pelo fígado.**

Lembrete - 1

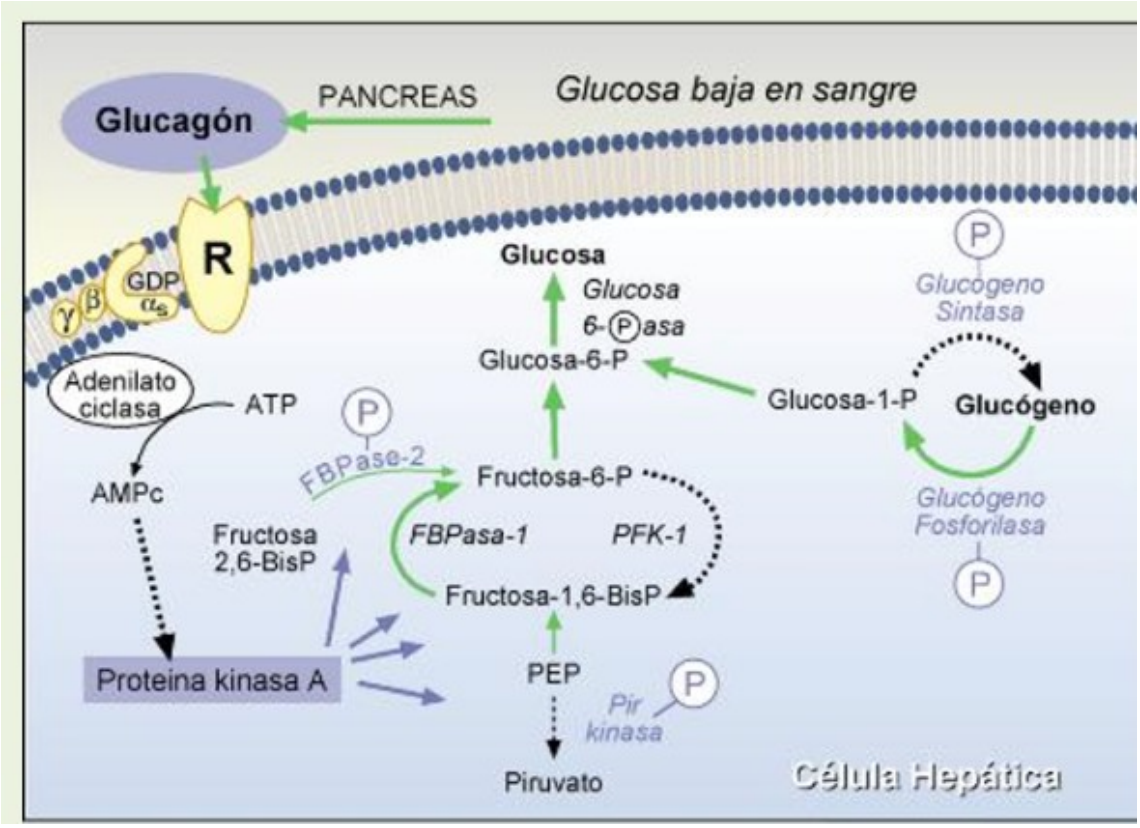
As vias não ocorrem simultaneamente justamente pela ação da sinalização hormonal.
Normalmente, a insulina circulante é quem domina o metabolismo e o glucagon, é realmente efetivo, quando há níveis baixos de insulina, podendo então realizar suas sinalizações celulares necessárias.


Alimento
Célula beta
Estimula
Insulina
Pâncreas
Alta taxa de glicose
Inibe
Célula alfa
Fígado quebra o glicogênio e libera glicose
Fígado absorve a glicose e armazena na forma de glicogênio
Célula beta
Baixa taxa de glicose
Inibe
Pâncreas
Glucagon
Célula alfa
Estimula


DEGRADAÇÃO
Glicogênio (n resíduos de glicose)
Pi
glicogênio fosforilase
Glicogênio (n–1 resíduos de glicose)
Glicose 1-fosfato
fosfoglicomutase
Glicose 6-fosfato
H2O
Pi
glicose 6-fosfatase
Glicose
SÍNTESE
Glicogênio (n + 1 resíduos de glicose)
UDP
glicogênio sintase
Glicogênio (n resíduos de glicose)
UDP-Glicose
PPi
UDP-glicose pirofosforilase
UTP
Glicose 1-fosfato
fosfoglicomutase
Glicose 6-fosfato
ADP
glicoquinase
ATP
Glicose

Lembrete - 2

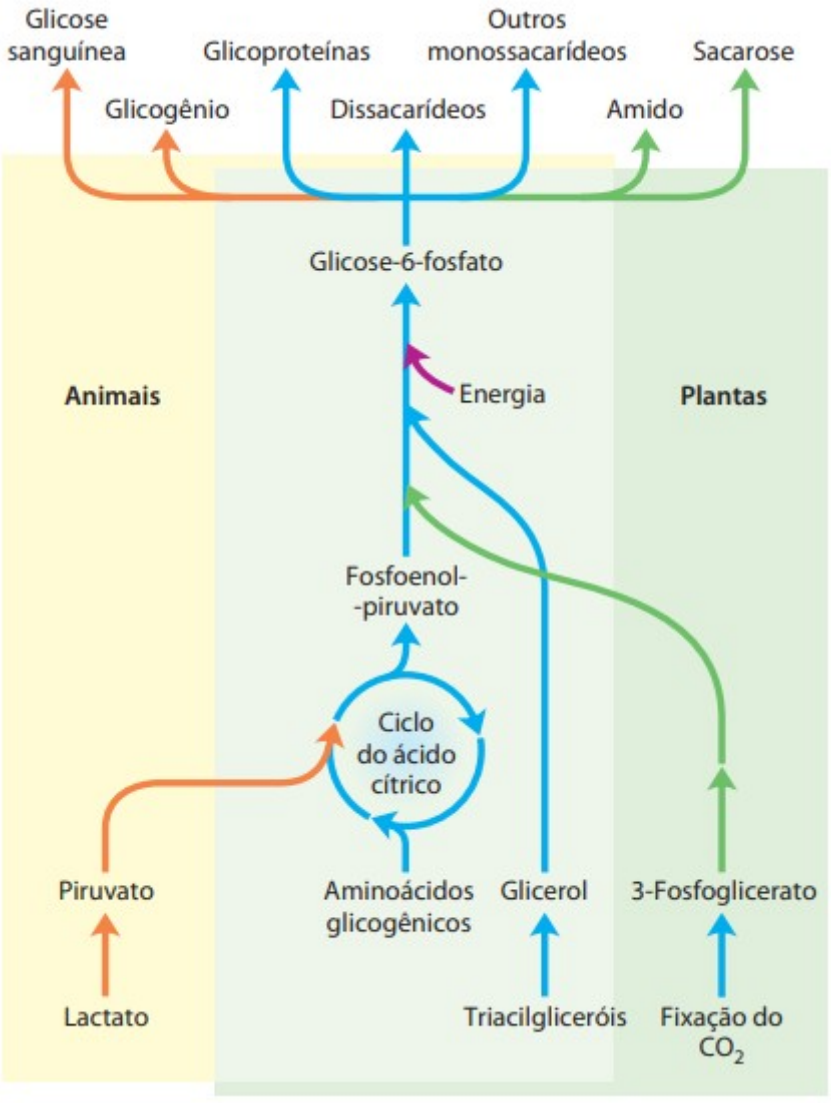
- O **glicogênio** é a primeira forma de energia armazenada pelo corpo para executar suas tarefas. Com isso, quanto maior for os estoques de glicogênio, melhor será para quem busca o aumento da massa muscular magra e mais demorado será para quem deseja perder gordura corpórea.



GLICOGENESE:

A gliconeogênese **refere-se ao processo pelo qual a glicose é sintetizada a partir de precursores não glicídicos,** como aminoácidos, lactato e glicerol. Essa via metabólica adquire

primordial importância **em situações de demanda energética prolongada, como jejum prolongado, exercícios físicos intensos ou em cenários de baixa disponibilidade de carboidratos**. É um fenômeno de homeostase que visa garantir um suprimento contínuo de glicose para tecidos essenciais, notadamente o cérebro, cujo funcionamento é altamente dependente desse substrato.



Formação e Mecanismos Bioquímicos da Gliconeogênese

A gliconeogênese **se desenvolve primariamente no fígado**, mas também em menor escala nos rins e em alguns tecidos específicos. Os substratos principais incluem **lactato, piruvato, glicerol e**

aminoácidos provenientes da proteólise. A via metabólica compreende uma série de etapas bioquímicas que revertem parcialmente as reações da glicólise:

1. A gliconeogênese começa com a utilização de precursores não glicídicos, como **lactato, aminoácidos e glicerol**, que são provenientes da degradação de proteínas, do metabolismo muscular e da lipólise, respectivamente.
2. A primeira etapa chave é a conversão de **piruvato a fosfoenolpiruvato (PEP)**. Essa reação é catalisada pela enzima **fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK)**, presente principalmente no citosol dos hepatócitos e, em menor quantidade, nos rins.

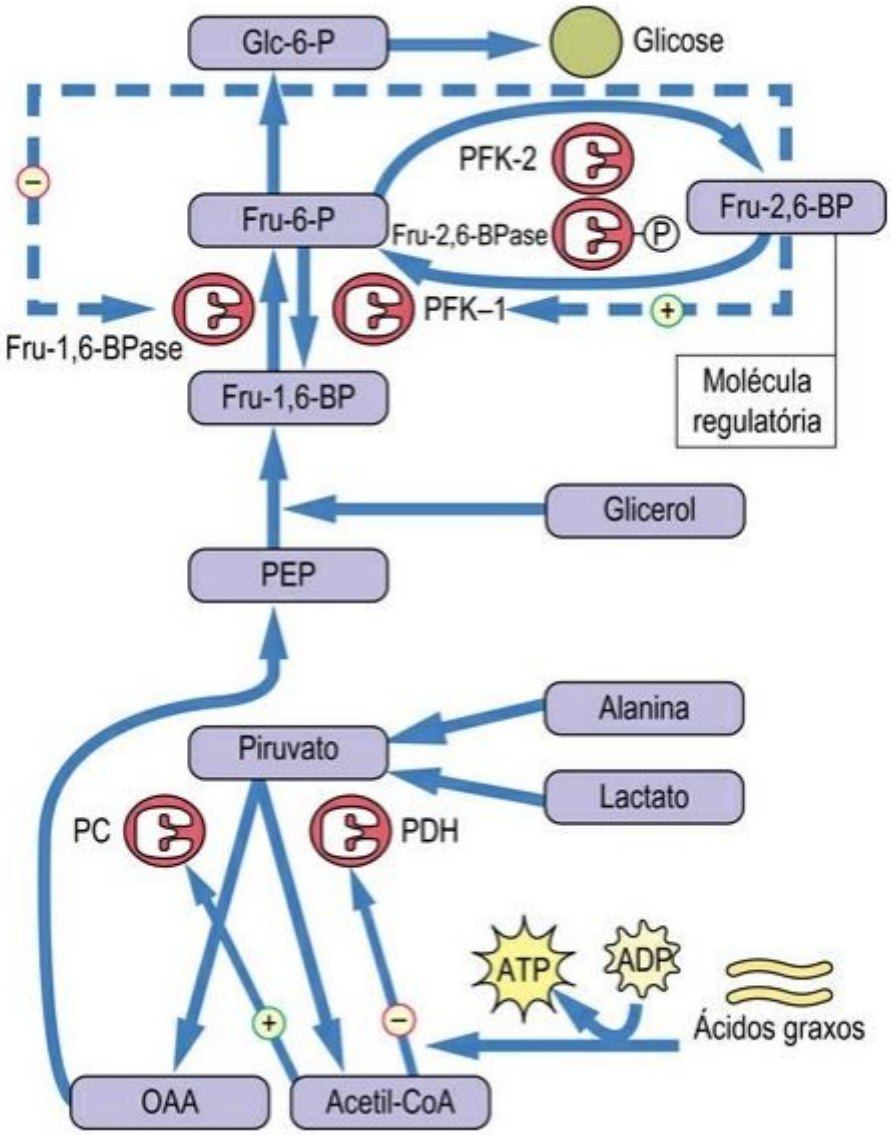
Reação: Piruvato + GTP + HCO_3^- → Fosfoenolpiruvato + GDP + CO_2

3. O PEP gerado é então convertido em **glicose-6-fosfato** por meio da **glicose-6-fosfatase**. Esta enzima está localizada no retículo endoplasmático do fígado, permitindo a liberação de glicose no sangue a partir do fígado.

Reação: Fosfoenolpiruvato + H_2O → Glicose-6-Fosfato + Pi

4. A glicose-6-fosfato precisa perder seu grupo fosfato para ser liberada na corrente sanguínea. Esta etapa é catalisada pela **glicose-6-fosfatase**.

Reação: Glicose-6-Fosfato + H_2O → Glicose + Pi



Regulação Hormonal da Gliconeogênese

A regulação hormonal da gliconeogênese envolve a interação coordenada de diferentes hormônios para manter os níveis de glicose no sangue em uma faixa homeostática. **Os principais hormônios envolvidos nesse processo são o glucagon, a insulina e o cortisol**.

Glucagon

Estímulo: o glucagon é secretado pelas células alfa das ilhotas de Langerhans no pâncreas em resposta a baixos níveis de glicose no sangue, geralmente durante períodos de jejum ou exercício.

Ação na gliconeogênese: o principal papel do glucagon é estimular a gliconeogênese no fígado. Ele faz isso ativando a adenilato ciclase e aumentando os níveis de AMP cíclico (cAMP) nas células hepáticas.

O aumento do cAMP ativa a proteína quinase A (PKA), que, por sua vez, ativa enzimas envolvidas na gliconeogênese, como a fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK).

Insulina

Estímulo: a insulina é secretada pelas células beta das ilhotas de Langerhans em resposta a elevados níveis de glicose no sangue, tipicamente após a ingestão de alimentos.

Ação na gliconeogênese: a insulina exerce uma ação inibitória sobre a gliconeogênese. Ela atua diminuindo os níveis de glicose no sangue, promovendo a captação de glicose pelos tecidos periféricos e inibindo a liberação de glicose pelo fígado. Além disso, a insulina inibe a enzima glicose-6-fosfatase, reduzindo assim a capacidade do fígado de liberar glicose.

Cortisol

Estímulo: o cortisol, conhecido como o hormônio do estresse, é liberado pela glândula adrenal em resposta a diversos estímulos, como o estresse físico ou psicológico.

Ação na gliconeogênese: o cortisol atua aumentando a disponibilidade de substratos para a gliconeogênese. Ele promove a degradação de proteínas musculares, liberando aminoácidos que podem ser utilizados como precursores na síntese de glicose. Além disso, o cortisol estimula a lipólise, liberando ácidos graxos convertíveis em glicerol, outro precursor para a gliconeogênese.

Além dos principais hormônios mencionados, **outros hormônios podem influenciar a gliconeogênese**:

Epinefrina e norepinefrina, liberadas durante situações de estresse, podem ter efeitos similares ao glucagon, estimulando a gliconeogênese.

GLP-1 e GIP são liberados no trato gastrointestinal em resposta à ingestão de alimentos. Eles auxiliam na regulação dos níveis de glicose, estimulando principalmente a secreção de insulina e inibindo a liberação de glucagon.

LIPÓLISE:

A lipólise é um processo metabólico fundamental para a manutenção da homeostase energética, especialmente em períodos de jejum ou baixa ingestão calórica. Esse mecanismo ocorre predominantemente

nos adipócitos, onde os triglicerídeos armazenados são hidrolisados em ácidos graxos livres (AGLs) e glicerol.

Os produtos da lipólise têm destinos metabólicos específicos. Os ácidos graxos livres são liberados na corrente sanguínea, onde se ligam à albumina para transporte, sendo utilizados por tecidos como músculos e fígado para a produção de energia via β-oxidação. O glicerol, por sua vez, é transportado para o fígado, onde pode ser convertido em glicose por meio da gliconeogênese, especialmente em situações de jejum prolongado.

Portanto, a lipólise é um processo crítico para fornecer energia durante períodos de restrição alimentar, garantindo que os estoques energéticos sejam mobilizados e utilizados de forma eficiente pelo organismo.

Hormônios envolvidos na lipólise

A lipólise é regulada principalmente por hormônios contrarregulatórios, que promovem a ativação do processo, e pela insulina, que exerce um efeito inibitório. Essa interação hormonal é essencial para o equilíbrio metabólico, permitindo que o corpo mobilize ou armazene energia conforme necessário.

Hormônios Estimuladores da Lipólise

Catecolaminas (epinefrina e norepinefrina)

As catecolaminas são liberadas pelas glândulas suprarrenais em resposta a situações de estresse ou jejum. Elas se ligam a receptores β-adrenérgicos na membrana dos adipócitos, ativando a adenilato ciclase, que converte ATP em adenosina monofosfato cíclico (AMPc).

Esse aumento de AMPc ativa a proteína quinase A (PKA), que fosforila a lipase hormônio-sensível (HSL) e outras proteínas envolvidas, desencadeando a quebra dos triglicerídeos em ácidos graxos livres (AGLs) e glicerol.

Glucagon

Secretado pelo pâncreas em resposta à baixa glicemia, o glucagon desempenha um papel importante no jejum. Assim como as catecolaminas, ele age aumentando os níveis intracelulares de AMPc nos adipócitos, ativando a PKA e promovendo a lipólise. No entanto, sua ação direta nos adipócitos é menor em comparação com o fígado.

Cortisol

Esse hormônio esteroide, liberado pelas glândulas suprarrenais, estimula a lipólise de forma indireta. Ele aumenta a expressão de enzimas lipolíticas e sensibiliza os adipócitos à ação das catecolaminas. O cortisol é particularmente importante em períodos de jejum prolongado ou estresse metabólico, garantindo a disponibilidade de energia para tecidos essenciais.

Hormônio do crescimento (GH)

O hormônio do crescimento tem um efeito lipolítico ao reduzir a sensibilidade à insulina nos adipócitos e aumentar a disponibilidade de ácidos graxos livres. Embora seu papel seja menos imediato que o das catecolaminas e do glucagon, ele contribui para a mobilização de energia durante períodos prolongados de jejum.

Hormônio Inibidor da Lipólise

Insulina

A insulina é o principal inibidor da lipólise, agindo de forma a promover o armazenamento de energia em condições de abundância de nutrientes. Esse hormônio é liberado pelo pâncreas em resposta a altos níveis de glicose no sangue.

Sua ligação aos receptores dos adipócitos ativa vias de sinalização que inibem a adenilato ciclase, reduzindo os níveis de AMPc intracelular. Como consequência, a ativação da HSL é bloqueada, e o processo de lipólise é suprimido. Além disso, a insulina estimula a lipogênese (síntese de novos triglicerídeos) ao aumentar a captação de glicose pelos adipócitos e a produção de glicerol-3-fosfato.

Processo de lipólise

O processo de lipólise é uma via metabólica crucial para a quebra dos triglicerídeos armazenados no tecido adiposo, permitindo a mobilização de energia em momentos de necessidade, como jejum, exercício ou estresse. Esse mecanismo é cuidadosamente regulado por sinais hormonais e ocorre em várias etapas interdependentes.

1. **Estímulo hormonal:** A lipólise inicia-se em resposta a hormônios contrarregulatórios, como catecolaminas (epinefrina e norepinefrina), glucagon, cortisol e hormônio do crescimento (GH). Esses hormônios se ligam a receptores específicos (principalmente β-adrenérgicos) localizados na membrana plasmática dos adipócitos, ativando uma cascata de sinalização intracelular.

2. **Ativação da adenilato ciclase:** a ligação hormonal ativa a adenilato ciclase, uma enzima que converte o trifosfato de adenosina (ATP) em adenosina monofosfato cíclico (AMPc). O AMPc age como um segundo mensageiro intracelular, propagando o sinal hormonal.
3. **Ativação da proteína quinase A (PKA):** o aumento dos níveis de AMPc ativa a proteína quinase A (PKA), uma enzima chave no processo. A PKA fosforila e ativa enzimas críticas para a lipólise, como a lipase hormônio-sensível (HSL) e a perilipina, proteínas que controlam o acesso aos triglicerídeos nas gotículas lipídicas.
4. **Fosforilação da perilipina:** a perilipina é uma proteína que recobre as gotículas lipídicas no interior dos adipócitos, impedindo o acesso das enzimas lipolíticas. Quando fosforilada pela PKA, a perilipina sofre alterações conformacionais que permitem que a HSL e outras lipases acessem os triglicerídeos.
5. **Ação da lipase hormônio-sensível (HSL):** o HSL é uma das principais enzimas envolvidas na lipólise. Uma vez ativada pela fosforilação, ela catalisa a hidrólise dos triglicerídeos, convertendo-os em diglicerídeos e, em seguida, em monoglicerídeos, liberando ácidos graxos livres (AGLs) em cada etapa.
6. **Ativação da lipase de monoglicerídeo (MGL):** após a ação da HSL, a lipase de monoglicerídeo (MGL) atua na última etapa, hidrolisando os monoglicerídeos restantes e liberando o terceiro ácido graxo e o glicerol.
7. **Liberação de ácidos graxos livres e glicerol:** os ácidos graxos livres são liberados na corrente sanguínea, onde se ligam à albumina para transporte até órgãos como músculos e fígado. O glicerol, por sua vez, é transportado para o fígado, onde pode ser convertido em glicose por meio da gliconeogênese.

Regulação da Lipólise

O equilíbrio entre os hormônios que estimulam e inibem a lipólise garante que o processo seja ativado apenas em situações de necessidade energética. A insulina, por exemplo, é um potente inibidor da lipólise.

Ela bloqueia a ativação da adenilato ciclase, reduzindo os níveis de AMPc e impedindo a fosforilação das enzimas lipolíticas. Além disso,

a insulina promove o armazenamento de energia, estimulando a lipogênese e a captação de glicose pelos adipócitos.

Destinos Metabólicos dos Produtos da Lipólise

- **Ácidos Graxos Livres (AGLs):** transportados ligados à albumina, os AGLs são utilizados como substrato energético por tecidos como músculos e fígado, onde sofrem β-oxidação para gerar ATP.
- **Glicerol:** o glicerol é captado pelo fígado, onde entra na via da gliconeogênese para a síntese de glicose, especialmente durante o jejum prolongado.

Situações que acontecem a lipólise

A lipólise ocorre em situações em que o organismo precisa mobilizar as reservas energéticas para suprir suas demandas metabólicas, especialmente quando a glicose disponível é insuficiente. Abaixo estão as principais condições que estimulam o processo de lipólise:

Jejum

Durante o jejum, os níveis de glicose no sangue diminuem, e a secreção de insulina é reduzida, enquanto hormônios contrarregulatórios, como glucagon e catecolaminas, aumentam. Esse ambiente hormonal estimula a lipólise para mobilizar ácidos graxos livres (AGLs) e glicerol, que servem como fontes alternativas de energia, especialmente para músculos e fígado. Esse processo é essencial para manter os níveis de glicose no sangue e fornecer energia para tecidos dependentes, como o cérebro e os eritrócitos.

Exercício físico

Durante o exercício, o corpo aumenta sua demanda energética, e as reservas de glicogênio muscular podem não ser suficientes para sustentar a atividade prolongada. Nesse contexto, as catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) são liberadas, estimulando a lipólise no tecido adiposo. Os ácidos graxos livres são liberados na corrente sanguínea e utilizados pelos músculos esqueléticos como combustível durante o exercício aeróbico.

Estresse metabólico ou físico

Em situações de estresse, como traumas, infecções ou cirurgias, o organismo libera hormônios como cortisol, glucagon e catecolaminas. Esses hormônios promovem a lipólise para garantir a oferta de energia em momentos críticos. O cortisol, em particular,

aumenta a sensibilidade dos adipócitos às catecolaminas, intensificando a mobilização de gordura.

Restrição calórica ou dietas hipocalóricas

Quando a ingestão alimentar é reduzida, o corpo compensa a falta de energia por meio da lipólise. Com a queda dos níveis de insulina e o aumento de hormônios catabólicos, os triglicerídeos armazenados são hidrolisados para fornecer energia, favorecendo a perda de gordura corporal.

Atividades noturnas e sono

Durante o período de jejum noturno, que ocorre enquanto dormimos, a lipólise é ativada para garantir um fornecimento constante de energia. Os ácidos graxos livres e o glicerol liberados mantêm os processos metabólicos básicos e ajudam a sustentar a glicemia em níveis normais.

Exercício em jejum

Quando o exercício é realizado em jejum, a lipólise é intensificada, pois as reservas de glicose e glicogênio já estão reduzidas. O corpo passa a utilizar mais ácidos graxos livres como fonte principal de energia, aumentando a dependência das reservas lipídicas.

2. COMPREENDER A QUEBRA DE CARBOIDRATOS (OXIDAÇÃO DA GLICOSE, FRUTOSE, GALACTOSE, LACTOSE)

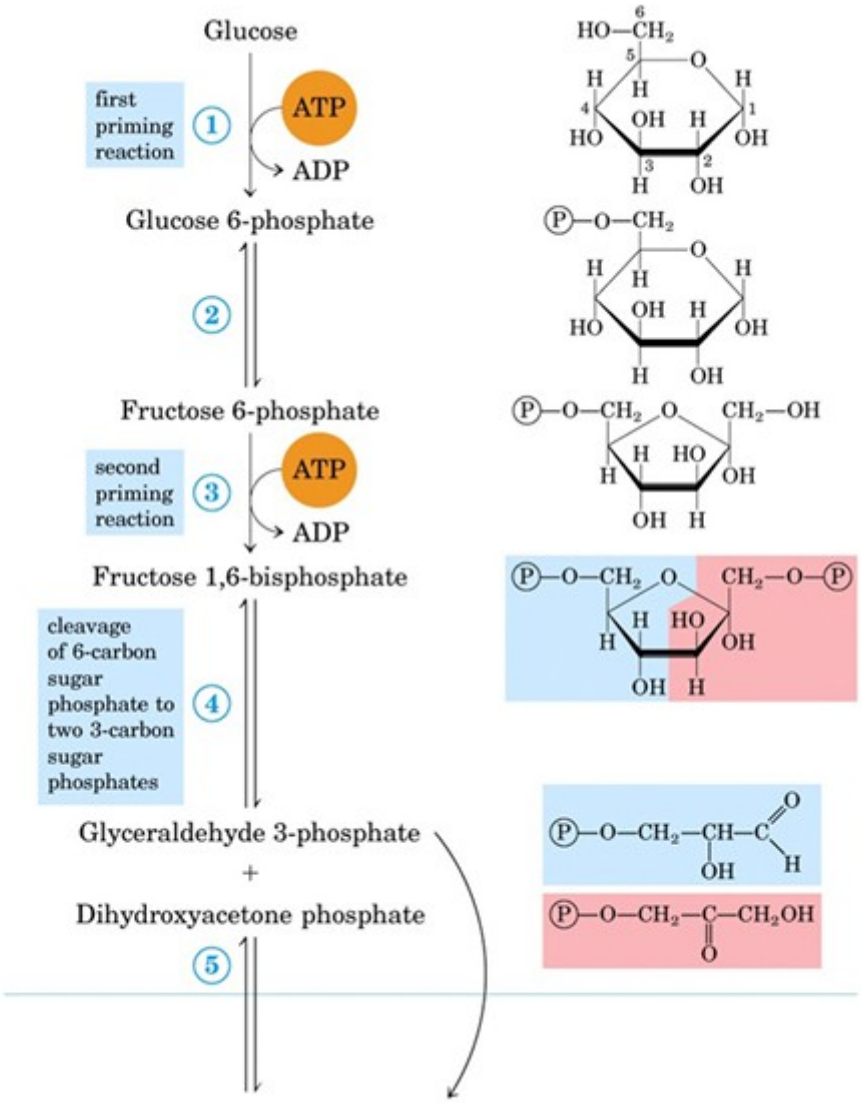
CATABOLISMO DE CARBOIDRATOS

Os carboidratos possuem um monômero centralisador que é a glicose. Da glicose os carboidratos podem ser estocados na forma de glicogênio nos animais, ou na forma de amido ou sacarose nas plantas. Quando o corpo necessita de energia é acionada a via glicolítica, onde a glicose é convertida a piruvato. Por fim, partindo da glicose sintetizamos as pentoses necessárias na síntese de ácidos nucleicos, pela via das pentoses (Figura 2). Mais tarde veremos que todos os demais carboidratos devem ser convertidos à glicose ou um dos intermediários da glicólise para que possam ser metabolizados.

Figura 02 - Destinos da glicose.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 527.

GLICÓLISE

A glicólise é o catabolismo da glicose. Nela a molécula de 6 carbonos da glicose é convertida em duas moléculas de 3 carbonos de piruvato, gerando energia na forma de ATP e NADH durante o processo. A glicólise pode ser dividida em duas etapas de 5 reações cada. A primeira etapa é denominada de fase preparatória, e nesta etapa ATP é consumido para ativar a molécula de glicose e convertê-la em gliceraldeído-3-fosfato (Figura 3). Na etapa seguinte, denominada de fase de compensação, o gliceraldeído 3-fosfato é convertido em piruvato, e energia é armazenada na forma de ATP e NADH (Figura 4)


Glucose
first priming reaction
1
ATP
ADP
Glucose 6-phosphate
2
Fructose 6-phosphate
second priming reaction
3
ATP
ADP
Fructose 1,6-bisphosphate
cleavage of 6-carbon sugar phosphate to two 3-carbon sugar phosphates
4
Glyceraldehyde 3-phosphate
+
Dihydroxyacetone phosphate
5

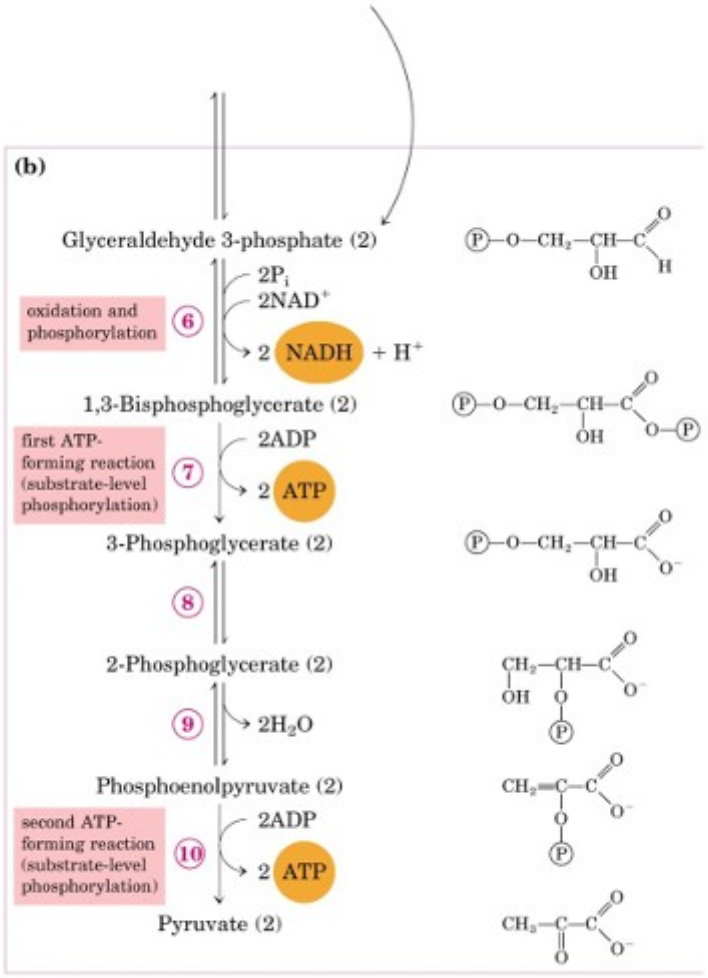


Figura 04 - Fase compensação da glicólise.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 529.

A glicólise inicia com a fosforilação da glicose. Nesta etapa a enzima hexoquinase utiliza uma molécula de ATP para converter a glicose em glicose-6-fosfato (Figura 5). O mecanismo envolve um ataque nucleofílico da hidroxila do álcool primário na posição C-6 ao fósforo-γ do ATP. O ADP é o grupo abandonador. Embora essa reação seja energeticamente favorável, com ΔGº = - 16,7 kJ/mol, ela não ocorreria sem o auxílio da enzima e do Mg2+, pois as cargas negativas dos grupos fosfato impediriam a aproximação do nucleófilo na substituição nucleofílica (Figura 6). Nota que todos os mecanismos envolvendo o ATO serão similares, não havendo a necessidade deles serem mostrados novamente.

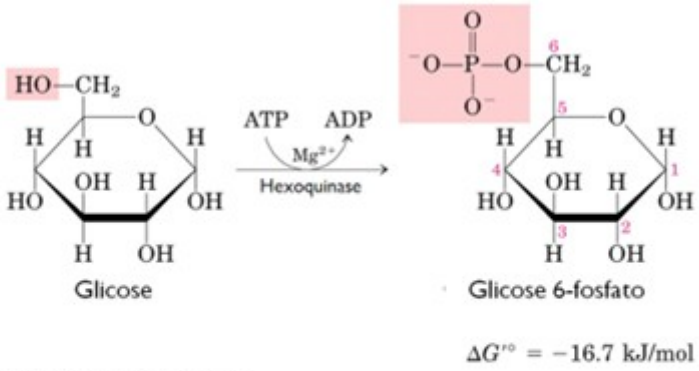


Figura 05 - Fosforilação da glicose.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 531.

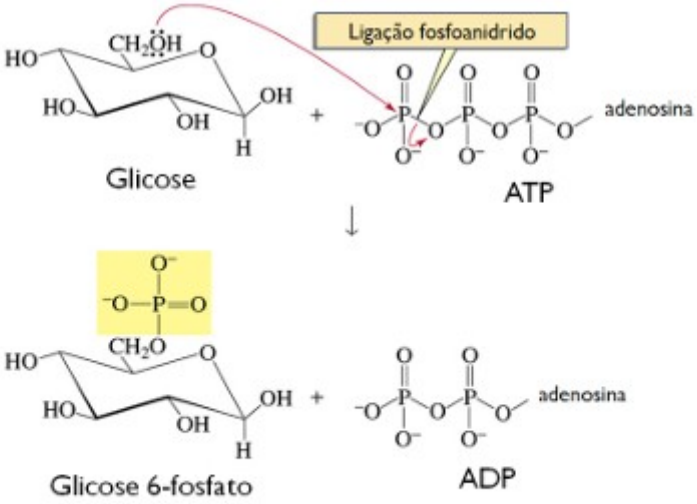


Figura 06 - Mecanismo da fosforilação da glicose.
Fonte: BRUICE, P. Y. *Química Orgânica*. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 27, pg. 524.

Na segunda reação da glicólise, a enzima fosfo-hexose-isomerase, através de quatro reações sucessivas de catálise enzimática básica geral e ácida geral, promove a conversão de glicose-6-fosfato em frutose-6-fosfato (Figura 7). A primeira etapa do mecanismo envolve o ataque de um resíduo básico de Glu à hidroxila do carbono anomérico, abrindo a ligação hemiacetal da glicose-6-fosfato. Em seguida outro resíduo básico de Glu remove o Hα carbonílico que possui caráter ácido, formando assim o ¬cis enediol. Um resíduo ácido de Glu doa o H ácido ao enediol, isomerizando a glicose-6-fosfato para frutose-6-fosfato, e por fim ocorre o fechamento do anel numa ligação hemicetal (Figura 8).

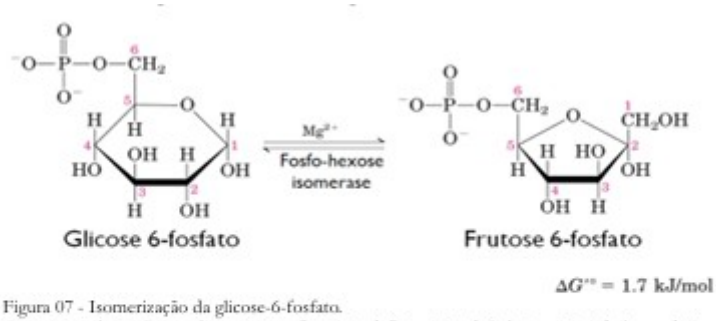


Figura 07 - Isomerização da glicose-6-fosfato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 532.

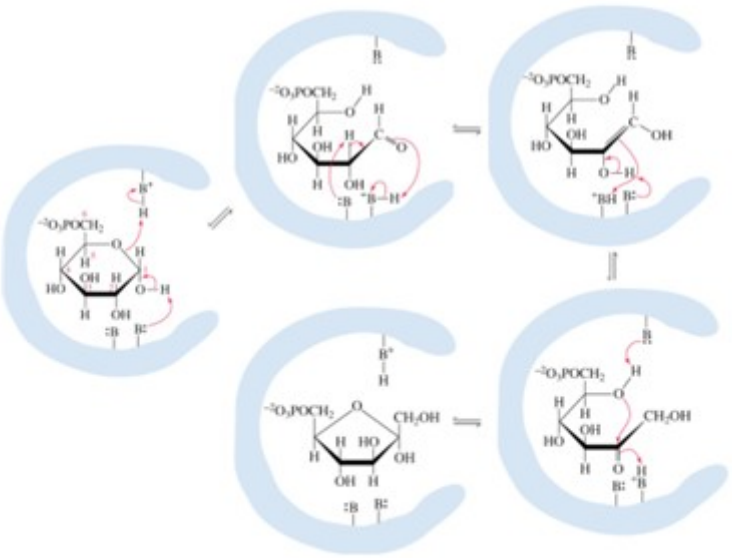


Figura 08 - Mecanismo da isomerização da glicose-6-fosfato.
Fonte: BRUICE, P. Y. *Química Orgânica*. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 27, pg. 439.

Na terceira reação da glicólise, a enzima fosfofrutoquinase catalisa a transferência de um fosfato do ATP para a hidroxila do C-1 da frutose 6-fosfato, formando a frutose-1,6-bifosfato (Figura 9). O mecanismo é análogo ao da Figura 6.

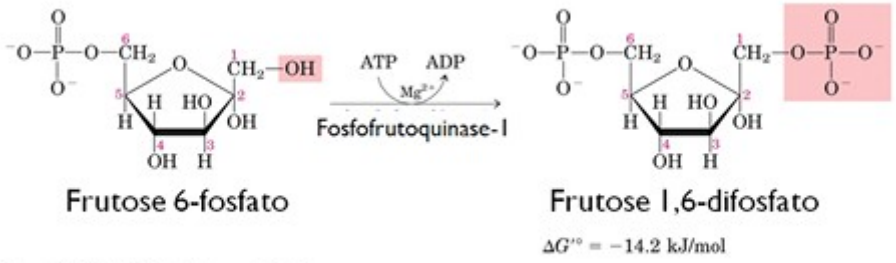


Figura 09 - Fosforilação da frutose-6-fosfato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 532.

Na quarta reação da glicólise, a enzima aldolase catalise a reversão de uma condensação aldólica, convertendo a frutose-1,6-bifosfato em gliceraldeído-3-fosfato e diidroxiacetona-fosfato (Figura 10). O mecanismo envolve o ataque nucleofílico de um resíduo de Lys à carbonila cetônica da frutose-1,6-difosfato, formando uma base de

Schiff protonada na enzima. O deslocamento eletrônico facilita a etapa seguinte que envolve a captura do hidrogênio da hidroxila do C-4, levando à clivagem da ligação C3-C4 revertendo a condensação aldólica e liberando o primeiro produto, o gliceraldeído-3-fosfato. O enol da imina então tautomeriza formando nova base de Schiff protonada, que hidrolisa restaurando a enzima e liberando a diidroxiacetona-fosfato (Figura 11).

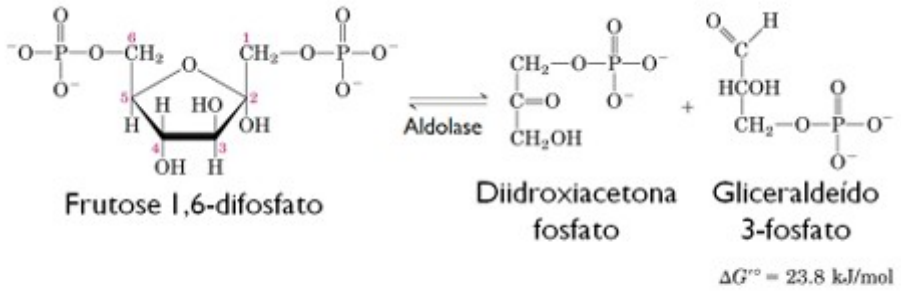


Figura 10 - Quebra da frutose-1,6-bifosfato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 533.

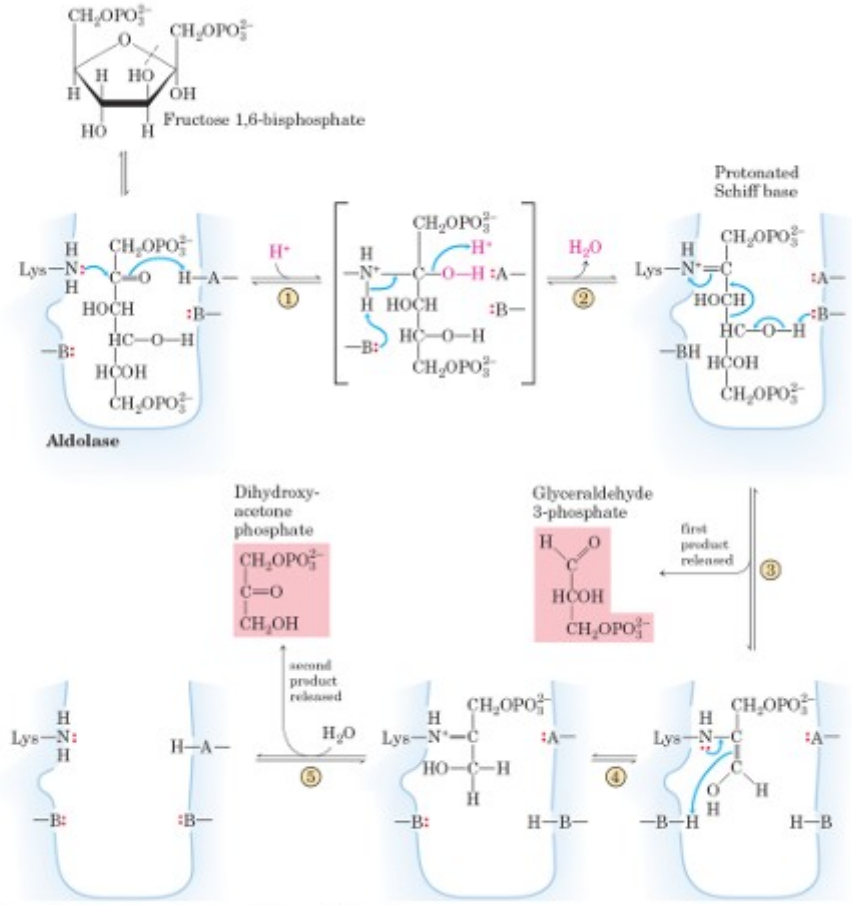


Figura 11 - Mecanismo da quebra da frutose-1,6-bifosfato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 534.

Na quinta reação da glicólise, e última da fase preparatória, a diidroxiacetona-fosfato é isomerizada à gliceraldeído-3-fosfato (Figura 12), num mecanismo análogo ao da isomerização da glicose-6-fosfato à frutose-6-fosfato (Figura 8). A diferença é o número menor de etapas pois a estrutura já se encontra aberta, não havendo a necessidade de quebra da ligação hemiacetal e nem da formação da ligação hemicetal.

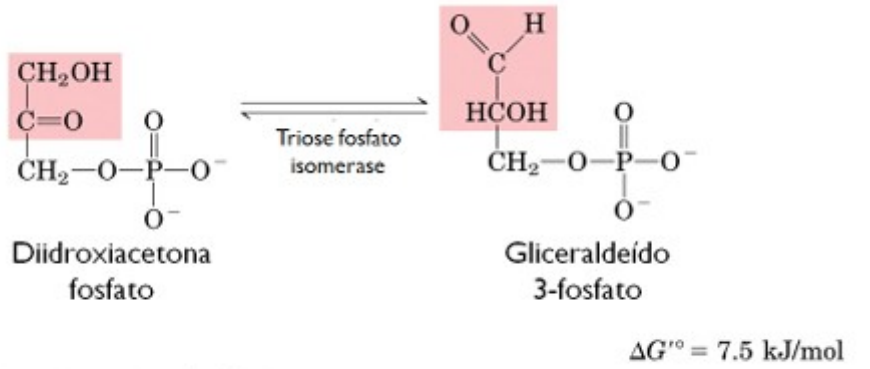


Figura 12 - Isomerização da diidroxiacetona.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 535.

ENTRADA DE OUTROS CARBOIDRATOS NA GLICÓLISE (ENFASE NESSE)

A via glicolítica centraliza o metabolismo de carboidratos, já que a glicose é de longe o carboidrato mais abundante. Os outros carboidratos então precisam se moldar para se encaixar. Vamos estudar agora como os monossacarídeos D-frutose, D-galactose, D-manose, os dissacarídeos trealose, lactose e sacarose, e os polissacarídeos amido e glicogênio se inserem na via glicolítica (Figura 21)

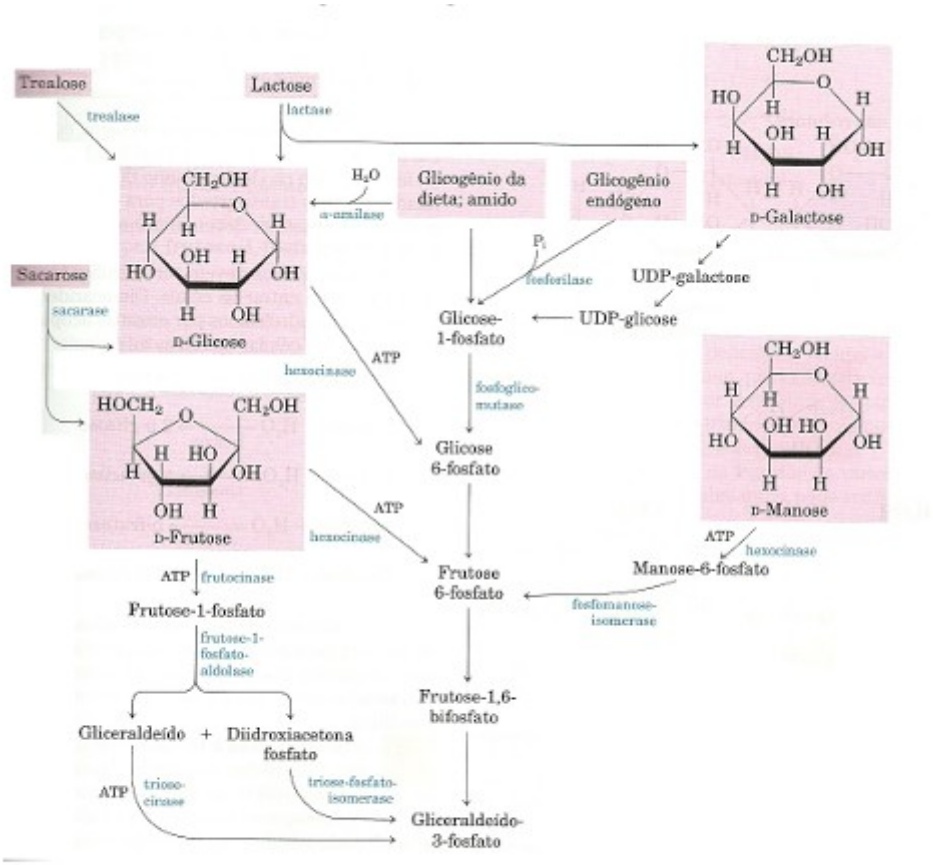


Figura 21 - Inserção de outros carboidratos na via glicolítica.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 543.

A glicose que é formada pela quebra da trealose precisa ser convertida em glicose-6-fosfato, porque esse é o primeiro passo obrigatório para que ela entre na via da glicólise. A fosforilação da glicose é feita por enzimas como a hexoquinase ou a glucocinase e serve tanto para permitir que a glicose siga no metabolismo energético quanto para impedir que ela saia da célula. Depois de transformada em glicose-6-fosfato, ela pode entrar normalmente na glicólise e ser utilizada como fonte de energia.

AQUI: A lactose é quebrada pela enzima lactase, que gera glicose e galactose. A glicose já entra diretamente na glicólise após ser fosforilada em glicose-6-fosfato. Já a galactose precisa passar pelo ciclo de Leloir, sendo convertida inicialmente em **galactose-1-fosfato**, depois em **UDP-galactose** e finalmente em **glicose-1-fosfato**, que é convertida em glicose-6-fosfato. Assim, ela também passa a ser utilizada normalmente na glicólise.

A sacarose é quebrada pela enzima sacarase em glicose e frutose. A glicose entra na glicólise após ser fosforilada em glicose-6-fosfato. A frutose, por sua vez, pode seguir duas rotas metabólicas:

– **No fígado**, ela é fosforilada pela frutocinase e convertida em **frutose-1-fosfato**, que é quebrada pela aldolase B em **gliceraldeído** e **di-hidroxiacetona-fosfato (DHAP)**. O gliceraldeído é fosforilado em **gliceraldeído-3-fosfato**, e tanto ele quanto o DHAP entram diretamente na glicólise.

– **Nos músculos e tecido adiposo**, a frutose pode ser fosforilada pela hexoquinase e convertida em **frutose-6-fosfato**, entrando diretamente na via glicolítica.

Resumo: independentemente do carboidrato inicial (trealose, lactose ou sacarose), ele é quebrado em monossacarídeos e depois convertido, por meio de fosforilação e outras reações enzimáticas, em intermediários como glicose-6-fosfato, frutose-6-fosfato, gliceraldeído-3-fosfato ou DHAP. Esses intermediários podem entrar na via glicolítica e serem utilizados como fonte de energia.”

Os polissacarídeos que ingerimos, sejam eles amido ou glicogênio, são hidrolisados à glicose na boca e no estômago, pela enzima α-amilase presente na saliva ou secretada pelo pâncreas, quebrando as ligações α1→4. As ligações α1→6 das ramificações são quebradas no intestino, sendo absorvida apenas a glicose. Entretanto, os animais armazenam glicose na forma de glicogênio no fígado e musculatura esquelética, enquanto as plantas armazenam amido. Quando necessitamos de glicose, esses polissacarídeos armazenados são quebrados e ao mesmo tempo fosforilados pela enzima fosforilase. Os animais possuem a glicogênio-fosforilase e as plantas a amido-fosforilase. Ambas convertem o polissacarídeo em glicose-1-fosfato com gasto de ATP (Figura 22)

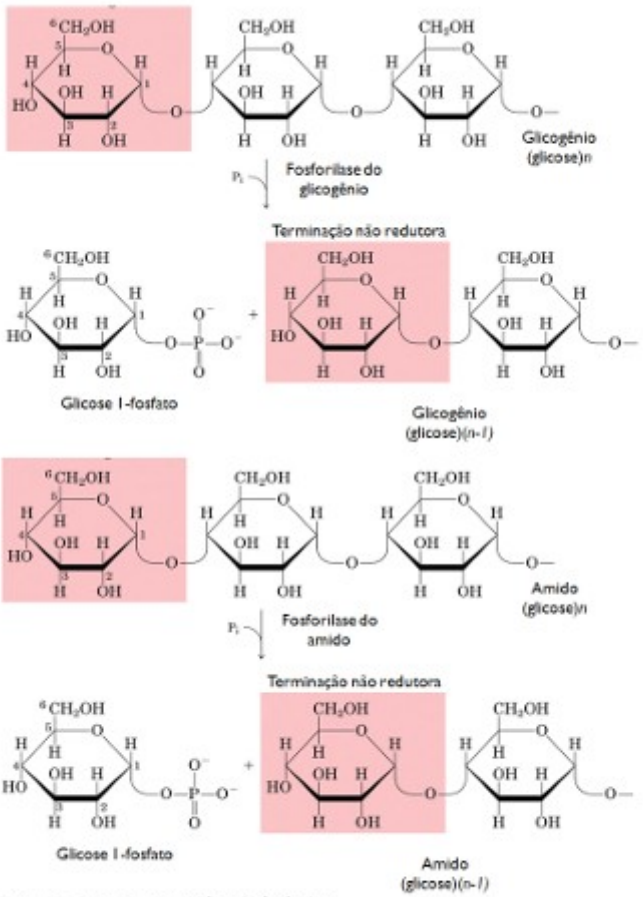


Figura 22 - Reação promovida pela fosforilase.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 544.

A glicose-1-fosfato é então convertida à glicose-6-fosfato pela enzima fosfoglicomutase (Figura 23). O mecanismo da reação é análogo ao mecanismo da fosfoglicerato-mutase (Figura 17).

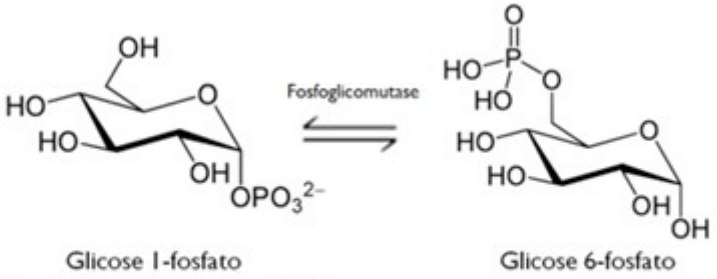


Figura 23 - Isomerização da glicose-1-fosfato.
Fonte: Desenhado pelo autor com o programa ChemWindows.

Proponha o mecanismo para a isomerização da glicose-1-fosfato em glicose-6-fosfato:
Os dissacarídeos são quebrados em monossacarídeos durante o processo digestivo. A enzima dextrinase quebra a dextrina no intestino, a enzima maltase quebra a maltose, a sacarase quebra a sacarose, e trealase quebra a trealose e a lactase quebra a lactose. Pessoas com intolerância à lactose não possuem a lactase,

acumulando lactose no intestino sem ser absorvida, que serve de alimento para bactérias gerando gases, diarréia e desconforto abdominal. Essas pessoas devem evitar a ingestão de leite e derivados (Figura 24).

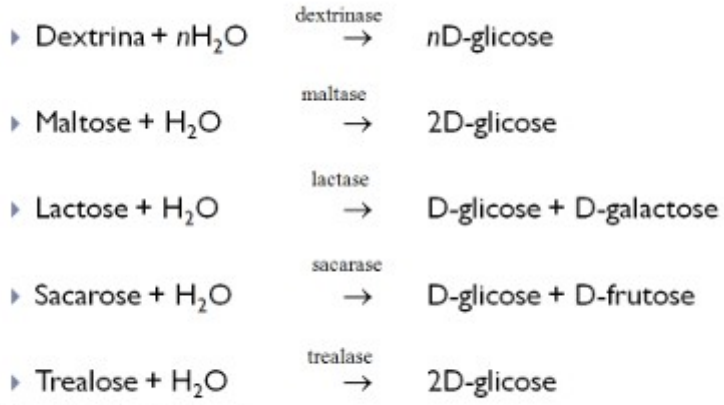


Figura 24 - Quebra dos dissacarídeos.
Fonte: Desenhado pelo autor com o programa ChemWindows.

Após serem hidrolisados em monossacarídeos, estes são absorvidos nas vilosidades da parede intestinal e entram na corrente sangüínea. Ao chegar às células cada monossacarídeo segue um caminho para se encaixar na via glicolítica. A frutose é fosforilada pela enzima frutoquinase, gerando frutose-1-fosfato (Figura 25). A frutose-1-fosfato é então quebrada em duas pela aldolase, numa reação idêntica a quebra da frutose-1,6-bifosfato (Figura 11), gerando diidroxiacetona-fosfato e gliceraldeído. Por fim o gliceraldeído é fosforilado pela enzima triosequinase dando gliceraldeído-3-fosfato (Figura 25). Se encaixando desta forma na via glicolítica.

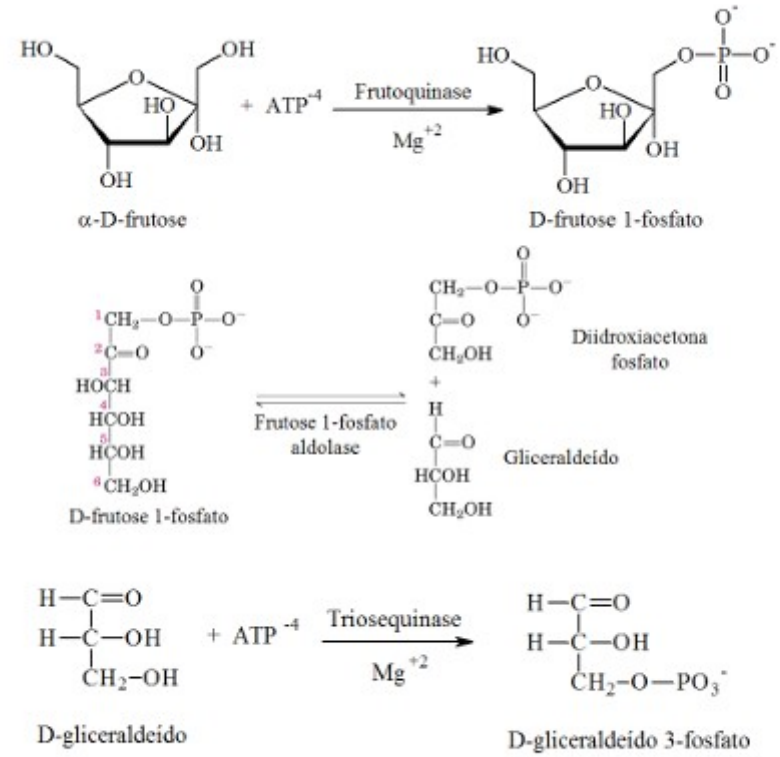


Figura 25 - Entrada da frutose na via glicolítica.
Fonte: Desenhado pelo autor com o programa ChemWindows.
NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 545.

A galactose é fosforilada pela enzima galactoquinase, gerando galactose 1-fosfato. Se liga então na UDP (uridina difosfato) que é transportadora de hexoses formando UDP-galactose. A enzima UDP-glicose-4-isomerase com a ajuda da coenzima NAD+ oxida o álcool em C-4 à cetona, e logo em seguida utiliza o NADH para reduzir cetona em C-4 novamente à álcool, resultando na inversão de configuração do C-4. A UDP-glicose libera então a glicose-1-fosfato e se liga a outra galactose, continuando o ciclo (Figura 26). A glicose-1-fosfato é isomerizada a glicose-6-fosfato, entrando na via glicolítica (Figura 23)

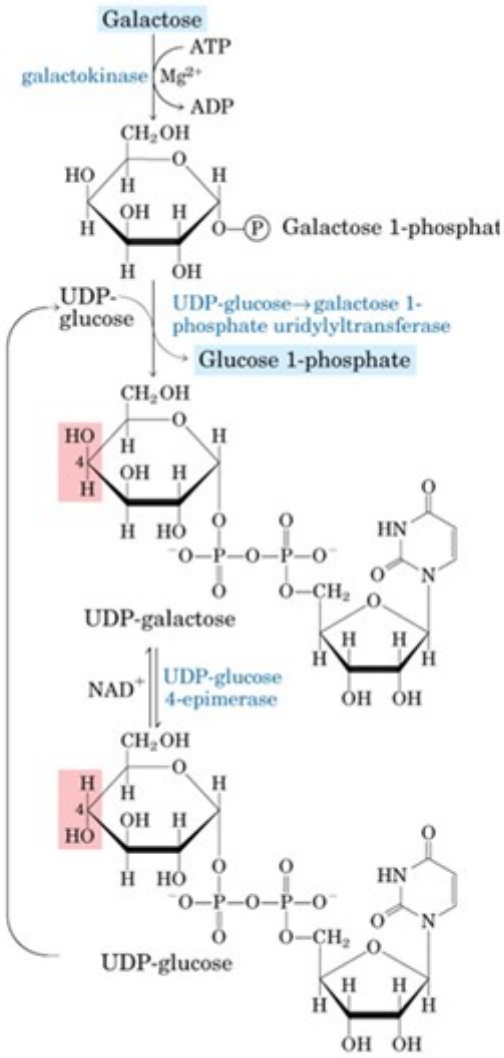


Figura 26 - Entrada da galactose na via glicolítica.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 546.

A manose é fosforilada pela hexoquinase, gerando manose-6-fosfato. A enzima fosfo-mano-isomerase isomeriza a manose-6-fosfato em frutose 6-fosfato (Figura 27), pelo mesmo mecanismo da fosfo-hexose-isomerase (Figura 8)

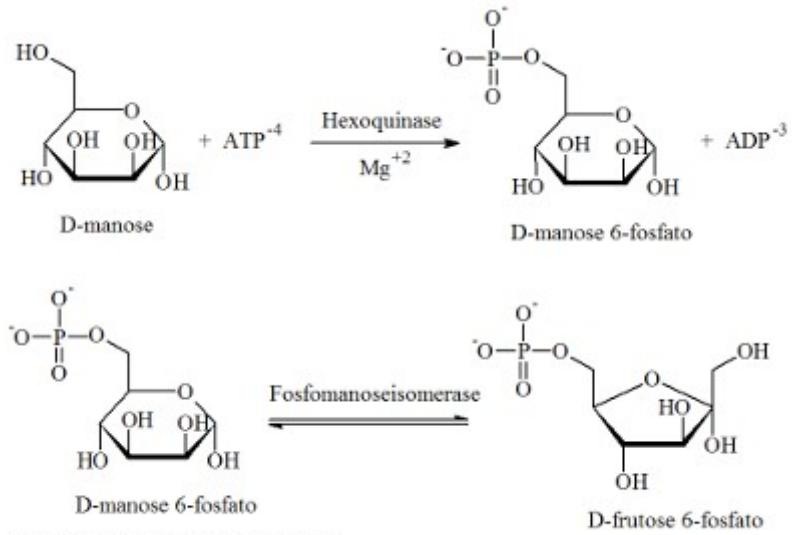


Figura 27 - Entrada da manose na via glicolítica.
Fonte: Desenhado pelo autor com o programa ChemWindows.

DESTINOS DO PIRUVATO

Ao final da via glicolítica, todos os carboidratos são convertidos em piruvato. O piruvato então pode seguir três destinos diferentes (Figura 28). Em condições anaeróbicas alguns microorganismos e as nossas células musculares quando não recebem oxigenação suficiente realizam a fermentação láctica, onde o piruvato é convertido à lactato. Outros microorganismos como as leveduras convertem o piruvato em etanol na fermentação alcoólica. Finalmente, eu condições aeróbicas, o piruvato é convertido a acetil-coenzima-A, que entra no ciclo do ácido cítrico sendo convertida em CO_2 e água.

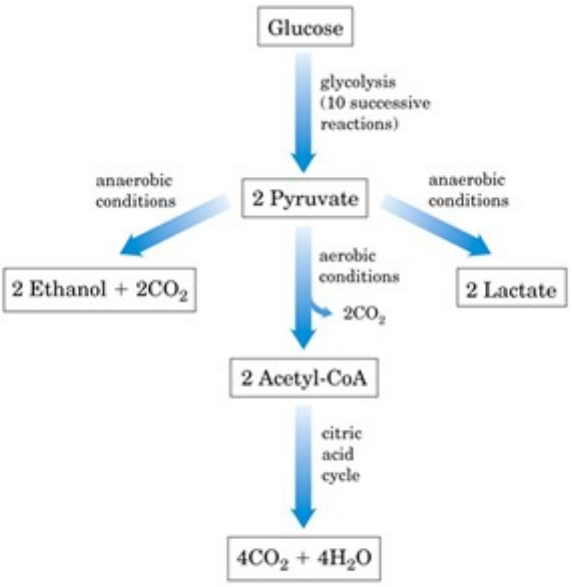


Figura 28 - Destinos do piruvato.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 530.

A fermentação láctica a enzima lactato-desidrogenase utiliza o NADH para reduzir o C-2 do piruvado de cetona para álcool, formando o lactato (Figura 29).

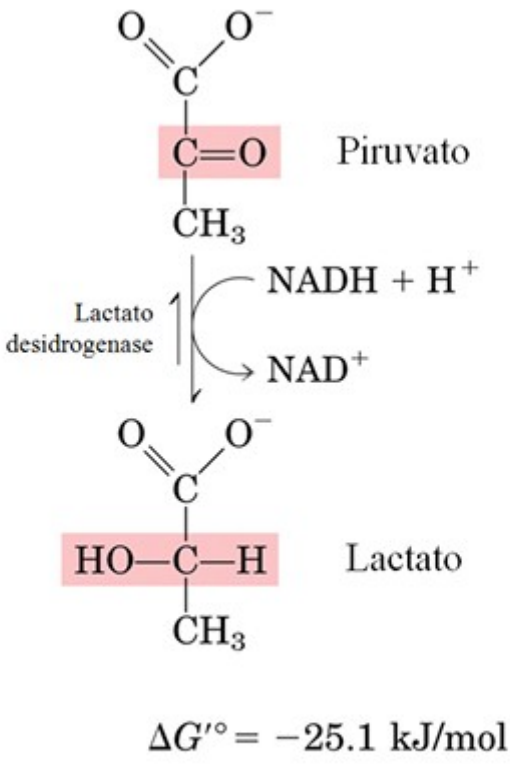


Figura 29 - Fermentação láctica.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 547.

Na fermentação alcoólica a enzima piruvato-descarboxilase utiliza a TPP para transferir o acetato para um hidrogênio ácido, formando acetaldeído e liberando CO2. Em seguida a enzima álcool-desidrogenase utiliza um NADH para reduzir o grupo aldeído a álcool, formando etanol e NAD+ (Figura 30). O mecanismo da TPP foi visto no capítulo de coenzimas e vitaminas (Figura 31), assim como o mecanismo do NADH (Figura 32)

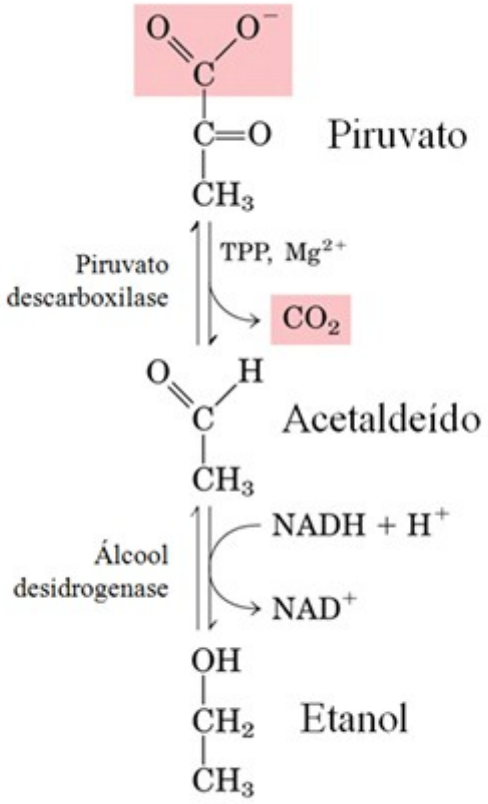


Figura 30 - Fermentação alcoólica.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 547.

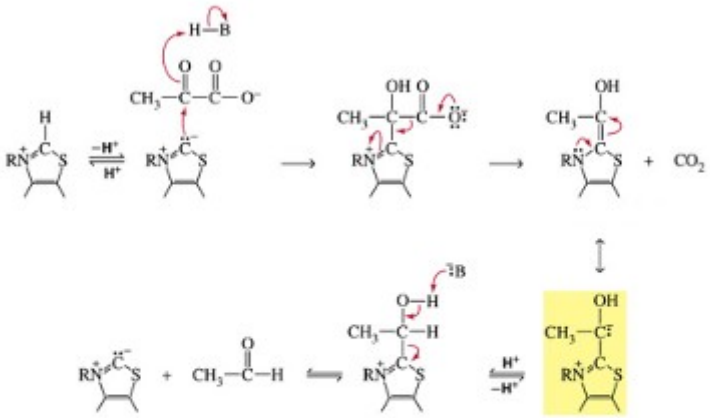


Figura 31 - Mecanismo da piruvato-descarbonilase.
Fonte: BRUICE, P. Y. *Química Orgânica*. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 461.

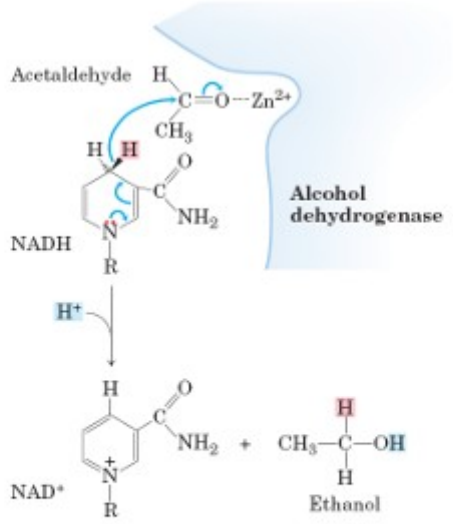


Figura 32 - Mecanismo da álcool-desidrogenase.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 547.

Em condições aeróbicas a enzima piruvato-desidrogenase utiliza CoASH, NAD+, TPP, FAD e lipoato para converter o piruvato em acetil CoA (Figura 33). Inicialmente a TPP se liga ao piruvato causando a sua descarboxilação (Figura 34). Em seguida ela transfere o grupo acetato para o lipoato. O lipoato transfere o acetato para a CoASH numa reação de transesterificação, formando a acetil-CoA e liberando diidrolipoato. Por fim o diidrolipoato é regenerado a lipoato pelo FAD, e o FADH2 é regenerado à FAD pelo NAD+ (Figura 35).

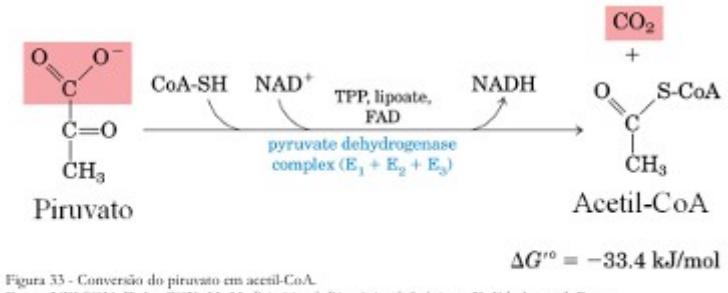


Figura 33 - Conversão do piruvato em acetil-CoA.
Fonte: NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011. Pg. 616.

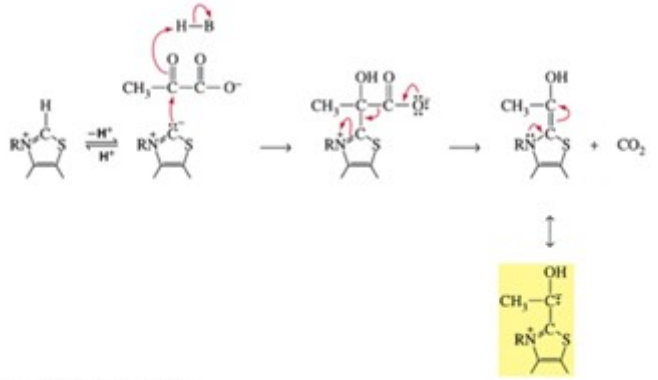


Figura 34 - Mecanismo da TPP.
Fonte: BRUICE, P. Y. *Química Orgânica*. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 461 (Modificado).

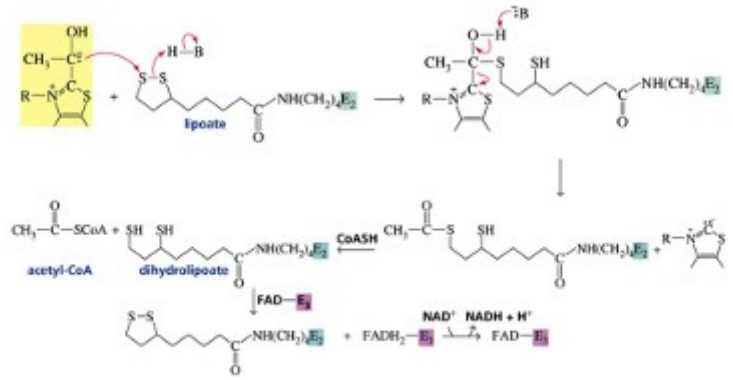


Figura 35 - Mecanismo da piruvato-desidrogenase.
Fonte: BRUICE, P. Y. *Química Orgânica*. 4ª. Ed., Vol. 2. Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 25, pg. 463.

3. EXPLICAR O CICLO DE KREBS (PROCESSO DE RESPIRAÇÃO) (n cai na prova)

interessante do ciclo de Krebs=
ciclo anfibolico = anabolico e catabolico ao msm tempo

O ciclo de Krebs é anfibólico porque ao mesmo tempo em que quebra acetil-CoA para gerar energia (catabolismo), ele também fornece intermediários moleculares (q são moleculas

formadas temporariamente, enquanto o ciclo transforma acetil- CoA em enrgia) que o corpo usa para construir e armazenar moléculas (anabolismo).

O ciclo de Krebs é o conjunto de reações que conduz à oxidação completa da glicose. Ocorre na matriz da mitocôndria dos eucariontes e no citoplasma dos procariontes. Os principais reagentes do ciclo de Krebs são o acetato na forma de acetil-CoA, água e transportadores de eletrões. As reações são catalisadas por enzimas onde se destacam as descarboxilases (catalisadores das descarboxilações) e as desidrogenases (catalizadores das reações de oxidação-redução que conduzem à formação de NADH). Cada molécula de glicose conduz à formação de duas moléculas de piruvato, que originam duas moléculas de acteil-CoA, dando início a dois ciclos de Krebs. Por cada molécula de glicose degradada, resultam no final do ciclo de Krebs:

• 6 moléculas de NADH
• 2 moléculas de FADH2
• 2 moléculas de ATP
• 4 moléculas de CO2

Reações do Ciclo de Krebs

O acetilCoA com dois carbonos no seu grupo acetato reage com o oxaloacetato (ácido com 4 carbonos) for mando um composto de 6 carbonos, o ácido cítrico (citrato). As seguintes reações catalizadas por várias enzimas irão continuar a degradação do ácido citríco até à formação de uma nova molécula de 4 carbonos, o oxaloacetato. Esta nova molécula de oxaloacetato vai reagir com outro acetilCoA e assim sucessiva mente. Os reagentes iniciais e os produtos intermédios e finais permitem a manutenção e continuação do ciclo, com reciclagem de compostos que serão úteis mais tarde no ciclo. Os compostos intermediários do ciclo de Krebs podem ser utilizados como percursores em vias biossintéticas, por exemplo, o oxaloacetato e o α-cetoglutarato irão formar aminoácidos, respetiva mente o aspartato e o glutamato.

PASSO A PASSO DO CICLO DE KREBS:
obs: ent vc quebra a glicose em duas moleculas de piruvato que são quebradas em 2 de acetil-CoA, que são usadas no ciclo de Krebs. O ciclo da duas voltas, na imagem, so mostra uma!

1- ocorre uma condensação**, o acetil-CoA vai ser incorporado junto com o oxilacetato, ai o oxilacetato + o acetil-CoA vai resultar em uma molécula de citrato. (quem faz essa reação ocorrer é a enzina citrato sintrase) , o CoA foi liberado e ai ele vai ser reciclado para formar uma nova molécula de acetil-CoA**

2- Ocorre etapa de desidratação e reidratação

- **2.a- essa desidratação vai ser importante para fazer uma isomerização do citrato. O citrato vai sofrer a ação da aconitase, a aconitase vai liberar a molécula de agua (ent desidratou), ocorrendo uma mudança na molécula que sera chamada de cis-aconitato.**
- **2.b- essa molécula de agua é reincorporada na molécula pela aconitase, resultando na formação de isocitrato.**

3- Ocorre uma **descarboxilação oxidativa**, o que significa, que o **isocitrato** vai ser convertido **em alfa-cetaglutarato**. Durante o processo catalisado pela enzima isocitrato-desidrogenase vai ocorrer a liberação de **Co2**, portanto, uma descarboxilação e, também vai ser formado **uma molécula de NADH**, os elétrons que estavam no **isocitrato vao ser transferidos para o NAD+ formando um NADH**.

4- **O alfa-cetaglutarato** vai ser convertido em **succinil-CoA**, tendo aqui uma reação também de descarboxilação oxidativa, tendo novamente, a liberação de Co2 e a formação de um NADH (o 2 NADH).

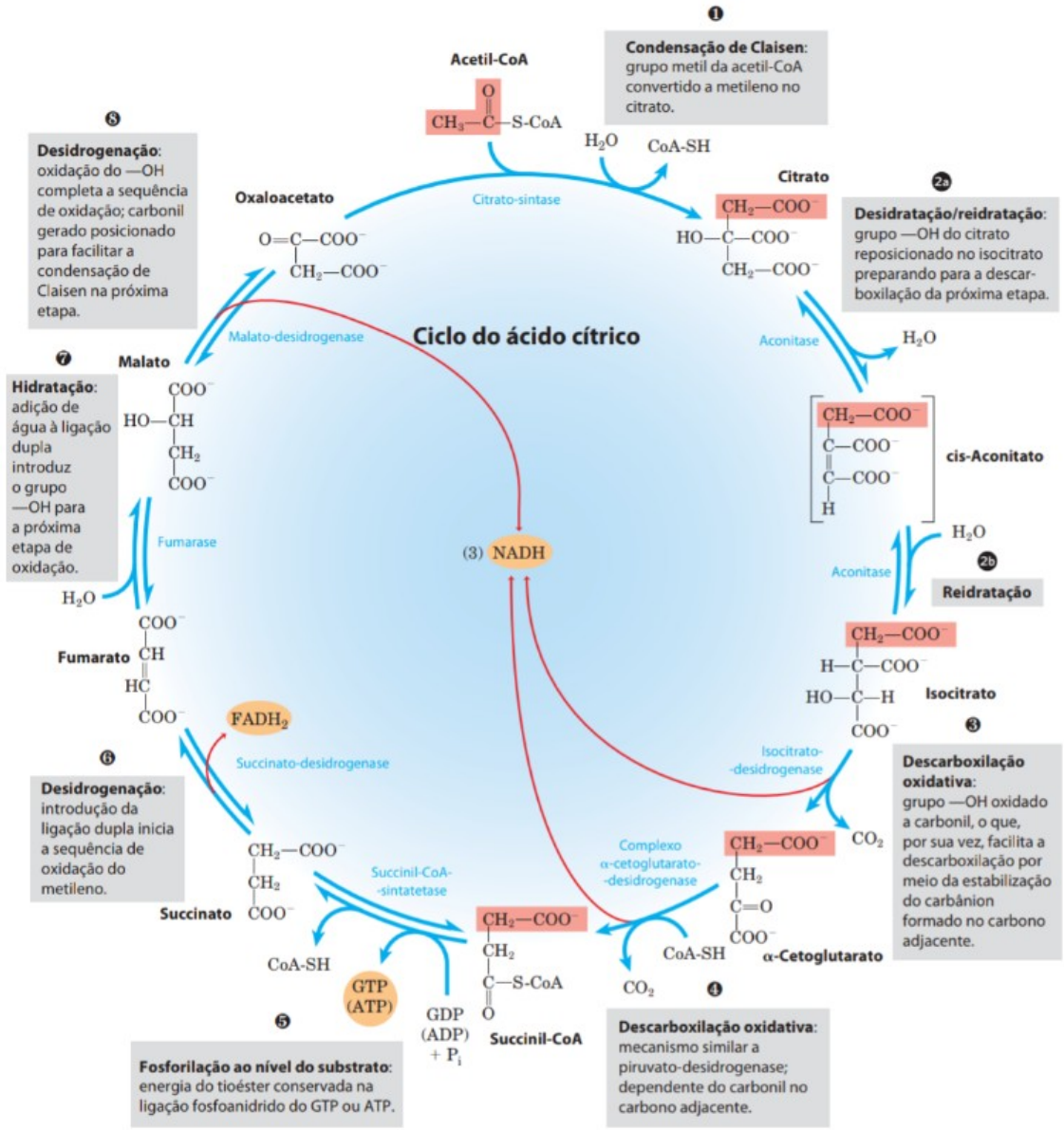
5- Conversão de **succinil-CoA para succinato**, tendo o que **chama de fosforilação ao nível de substrato** (formação **de uma molécula de GTP ou de ATP**), quem **cataliza** essa reação **vai ser a succinil-CoA sintetase**, foi **liberado a CoA-SH também**.

6. Conversão de **succinato para fumarato** quem cataliza essa essa reação é **a succinato-desidrogenase**, ou seja, é uma **reação de desidrogenação**. Durante esse processo **os elétrons** que estavam no **succinato são transferidos para o FADH2**.

7. Ocorre um processo de **hidratação**, ou seja, entra uma molécula de h20 (agua) e resulta na formação de fumarato e tem a converção de fumarato para malato, sendo catalisado pela enzima fumarase.

8- ocorre **uma desidrogenação**, vai ter a **conversão de malato para oxilacetato** e quem ira **catalisar** a reação sera a **enzima malato-desidrogenase** (se é desidrogenase, ent ta ocorrendo uma

desidrogenação), os elétrons do **malato são transferidos para mais uma molécula de NADH.**



4. ENTENDER O PORQUÊ A FIONA ESTÁ HIPOGLICEMICA

A hipoglicemia da Fiona é resultado da **combinação entre:**

1. **Jejum prolongado + café da manhã leve**,
2. **Exercício físico intenso e prolongado**,

3. **Baixa capacidade de reposição de glicose pelos mecanismos metabólicos**,
4. **Consumo acelerado das reservas energéticas musculares e hepáticas.**

Vamos destrinchar:

1. O café da manhã "leve" não sustentou a demanda energética

Ela comeu um **desjejum leve rico em glicose e frutose**.
→ Isso causa um **rápido pico de glicemia**, seguido de **rápida queda**, porque:

- glicose entra rápido nas células ajudada pela **insulina**;
- frutose vai direto para o fígado e é rapidamente metabolizada → não mantém glicemia estável;
- refeição leve = **pouco carboidrato complexo** e sem proteínas → **pouca saciedade e rápida absorção**.

Resultado:
A glicemia começou a cair logo após esse pico.

2. Exercício aeróbico prolongado + intensidade alta

Ela pedalou **vários quilômetros**, com **alta intensidade**, até fadiga. Durante exercícios assim:

O músculo consome:

- glicose plasmática,
- glicogênio muscular,
- glicogênio hepático (via glicogenólise),
- triglicerídeos musculares e circulantes.

Quando a intensidade sobe muito (como na subida), o corpo **prioriza glicólise anaeróbia**, que usa **glicose rápida** → consumindo ainda mais.

Resultado:
Glicose plasmática cai
Glicogênio muscular acaba
Glicogênio hepático pode oscilar ou esgotar, dependendo do condicionamento

3. A Fiona *não estava condicionada*

A história diz isso claramente:

“não estava com um condicionamento físico muito bom...”

O que isso muda?

Indivíduos destreinados têm:

- Menos glicogênio muscular disponível
- Menor capacidade hepática de manter glicemia por gliconeogênese
- Maior liberação de adrenalina → acelera ainda mais a queima de glicose
- Fadiga precoce

Resultado:
Esgotamento rápido das reservas → hipoglicemia mais cedo

4. A gliconeogênese não deu conta

Durante o exercício prolongado, o fígado tenta:

- converter lactato → glicose (ciclo de Cori)
- converter aminoácidos → glicose
- converter glicerol → glicose

Mas isso é **lento** e depende de condicionamento.

Como Fiona é pouco treinada:

- produção de glicose **não acompanhou o consumo**
- adrenalina acelerou o gasto
- insulina já estava baixa → liberação hepática insuficiente

Resultado:
Glicose sanguínea cai abaixo do normal → hipoglicemia

5. Sinais clássicos da hipoglicemia presentes na história

Ela apresenta:

- **fraqueza muscular** (“não conseguiu mais ter força para pedalar”)

- **exaustão intensa**
- **dor muscular** (falta de ATP → acúmulo de lactato)
- **dificuldade respiratória** (compensação metabólica)

Tudo isso combina perfeitamente com **hipoglicemia + fadiga muscular**.

RESUMO

Fiona ficou hipoglicêmica porque:

- Comeu pouco e alimentos de absorção rápida
- Fez exercício intenso e prolongado
- Não tinha condicionamento → menos reserva de glicogênio
- Seus músculos consumiram glicose mais rápido do que o fígado conseguiu liberar
- Isso causou queda acentuada de glicemia + fadiga muscular